Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: Dr. *W. Pulver*)

Beitrag zur Liquorpathologie der Heine-Medinschen Krankheit

(Meningitisches und Lähmungs-Stadium)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der Universität Bern

Vorgelegt von

PAUL LÖTSCHER

von Schüpfheim und Marbach

(Kt. Luzern)

Bern 1941

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: Dr. *W. Pulver*)

Beitrag zur Liquorpathologie der Heine-Medinschen Krankheit

(Meningitisches und Lähmungs-Stadium)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der Universität Bern

Vorgelegt von

PAUL LÖTSCHER

von Schüpfheim und Marbach

(Kt. Luzern)

Bern 1941

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *W. Frey* von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 7. Mai 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. *Bluntschli.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus den «Helvetica Medica Acta» 1941, Band 8, Heft 5

Da während der Poliomyelitis-Epidemien der letzten Jahre die nichtparetischen Krankheitsformen gegenüber Beobachtungen früherer Zeiten viel häufiger auftraten, hat das Verhalten des Liquor cerebrospinalis eine größere Bedeutung erlangt. Differentialdiagnostisch sind bei den nichtparetischen Formen, namentlich im Beginne, beim Abklingen einer Poliomyelitis (Pm.)-Epidemie und ganz besonders bei sporadischen Fällen so viele andere Krankheiten auszuschließen, daß jeder noch so kleine diagnostische Fingerzeig wertvoll wird. Auch für die paretische Pm. ist der Liquorbefund von Interesse, da gelegentlich auch hier differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten können.

Wir sprechen in dieser Arbeit absichtlich nur von den Liquorveränderungen des meningitischen und des Lähmungsstadiums der Pm., des Stadiums II und III des Gordonschen Schemas, weil nur bei diesen das Zentralnervensystem befallen ist und somit Liquorveränderungen zu erwarten sind. *In diesem Bereiche stellt sich als wichtigste Frage, ob immer Liquorveränderungen zu finden sind oder nicht.* Wenn man nur diese Frage bejahen könnte, wäre differentialdiagnostisch schon sehr viel gewonnen; es könnte schon eine ganze Reihe meningealer Krankheitsbilder (Meningismen mit normalem Liquor bei vielen andern Krankheiten) ausgeschlossen werden. Daß es keine für Pm. spezifischen Liquorveränderungen gibt, ist bekannt (*Gsell, Fanconi, K. H. Schäfer* u. a.). Immerhin wird die diagnostische Verwertbarkeit der einzelnen Liquorveränderungen noch diskutiert.

Wir trennen in dieser Arbeit die Fälle des Stadiums der Allgemeininfektion – Stadium I nach *Gordon* vor der Invasion des Virus in das Zentralnervensystem (ZNS) – vom meningitischen (evtl. neuritischen) und Lähmungsstadium ab und schließen uns ganz der Auffassung derjenigen an, die das Vorkommen einer rein abortiven Pm. annehmen. Dieses «rein abortive» Stadium (nach *Gsell*) entspricht dem oben erwähnten Stadium I der Allgemeininfektion von Gordon mit Fieber und Lokalsymptomen, wie ent-

zündlichen Erkrankungen des Respirations- oder des Verdauungstraktus. Der Liquorbefund ist bei diesen rein abortiven Fällen stets negativ (*Draper, Gsell, Fanconi*).

Es ist bekannt, daß die Pm. in jedem Krankheitsstadium haltmachen kann; sie kann rein abortiv, bis zum meningitischen oder bis zum Lähmungsstadium verlaufen. Wenn, wie dies bisher häufig geschah, die Lumbalpunktionen des rein abortiven Stadiums und die der spätern Stadien nach Befallensein des ZNS in Arbeiten zusammengezogen werden, so ist es begreiflich, daß je nach der Zahl der beobachteten verschiedenen Krankheitsformen, die nach Ort und Epidemie sehr wechseln können, die einzelnen pathologischen Liquorveränderungen von den einen in einem sehr hohen, von andern in einem auffällig niedern Prozentsatz angegeben werden. Wenn dagegen die rein abortiven Fälle von den Stadien nach Befallensein des ZNS abgetrennt werden, wird in den verschiedenen Arbeiten in Zukunft eine bessere Uebereinstimmung der Befunde zu erwarten sein. Die Krankheitsfälle auf einer Infektionsabteilung während einer Pm.-Epidemie werden prozentual ganz anders zusammengesetzt sein als diejenigen, welche von den in den Epidemiegegenden praktizierenden Aerzten beobachtet werden. Ins Spital werden vorwiegend Fälle mit meningitischen Symptomen oder solche, die bereits Lähmungen aufweisen, eingewiesen, während diejenigen mit Fieber und katarrhalischen Symptomen in den meisten Fällen zu Hause beobachtet und erst eingewiesen werden, wenn auch bei ihnen meningitische oder Lähmungszeichen auftreten. Die größte Zahl der Fälle, die rein abortiv verlaufen, bleibt in hausärztlicher Behandlung!

Klarheit sollte darüber bestehen, was unter *abortiv* zu verstehen ist. Dieser Ausdruck wird bei der Pm. leider in noch so vieldeutigem Sinne gebraucht, daß wir es vorziehen, auf das alte Gordonsche Schema mit seinen 3 Stadien zurückzukommen. Damit ist es am leichtesten möglich, die für vergleichende Liquorbearbeitungen oben angegebene wichtige Trennung der Fälle *ohne Beteiligung des ZNS* (Stadium I der Allgemeininfektion mit Fieberanstieg, verschiedenen katarrhalischen Krankheitssymptomen und der darauffolgenden meist 1–7 Tage dauernden Latenzperiode) von den Fällen *nach Invasion des ZNS* vorzunehmen (Stadium II: meningitische evtl. neuritische Symptome und die von *Fanconi* noch speziell abgetrennte «präparalytische Phase in engerm Sinne» mit allgemeiner Adynamie, und Stadium III mit Lähmungserscheinungen).

Es ist das große Verdienst *Ivar Wickmans*, als erster den Begriff abortive Pm. klar gefaßt zu haben. Er schreibt: «Die Epidemie in Schweden 1905 hat zur vollen Evidenz gezeigt, daß außerordentlich häufig neben typischen Fällen von spinaler Kinderlähmung Krankheitsfälle auftreten, die nur das Bild einer allgemeinen Infektion zeigen und als abortive Formen aufgefaßt werden müssen». *Gsell* bezeichnet als «rein abortiv» die Erkrankungsfälle des Gordonschen Stadium I der Allgemeininfektion ohne Beteiligung des ZNS. *K. H. Schäfer* und *W. Hadorn* bezeichnen diese Fälle als abortiv. Sie entsprechen denen der «stillen Feiung» *Pfaundlers*. *Fanconi* möchte diese Fälle, bei denen alle für Pm. charakteristischen Symptome fehlen, als «inapparent = nicht in Erscheinung tretend» bezeichnen und wie viele andere Autoren «den Namen abortiv für diejenigen liquordiagnostisch noch faßbaren Fälle reservieren, die im meningitischen oder präparalytischen Stadium haltmachen.» *Fanconis* abortive Fälle würden demnach dem Stadium II des Gordonschen Schemas entsprechen und seine «inapparenten Fälle» dem Stadium I. *Gsell* bezeichnet die aborti-

ven Fälle *Fanconis* (Stadium II von Gordon) als «abortive Pm. im weitern Sinne». *E. Glanzmann, R. Weber* und *E. Schmid* unterscheiden scharf in unserm Sinne: «Bei der abortiven Form wird das Stadium der Allgemeininfektion nicht überschritten». (Sie haben unter 78 in ihre Klinik eingewiesenen Fällen einen einzigen reinen Abortivfall mit katarrhalischen Symptomen beobachtet; 2 Geschwister dieses Kindes erkrankten zu gleicher Zeit mit Lähmungen, ein weiteres zeigte meningitische Symptome.) *Wieland* spricht von «Kinderlähmung ohne Lähmung oder abortive Form der meningitischen Pm.»

Uns kommt es, um klare liquordiagnostische Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wie oben ausgeführt, nur darauf an, das Stadium I von Gordon, vor Befallensein des ZNS, von dem Stadium II und III von Gordon, nach Invasion des ZNS, zu trennen. Es ist dies klinisch fast immer möglich und praktisch differentialdiagnostisch sehr wichtig. Wir sprechen am liebsten vom *Stadium I der Allgemeininfektion vor Befallensein des ZNS*, weil damit ein wichtiger Krankheitsabschnitt klar benannt und umgrenzt wird; dann, wie oben angegeben, vom *meningitischen Stadium II und vom Stadium III mit Lähmungserscheinungen, nach Invasion des ZNS.*

Wir haben gesagt, daß sich das Stadium I klinisch gut abgrenzen lasse, weil in ihm noch keine Symptome auftreten, die an eine Krankheit des ZNS denken lassen. Wir hatten mehrere Male Gelegenheit, Kinder, die später an apparenter Pm. erkrankten, bereits beim 1. Fieberanstieg zu untersuchen und haben dabei nie sichere meningeale Symptome feststellen können. Es handelte sich meist um Fälle mit vorher erkrankten Geschwistern, sodaß beim ersten Krankheitszeichen an eine beginnende Pm. gedacht werden konnte. Die Liquoruntersuchungen der in diesem Stadium I punktierten Kinder haben stets einen vollkommen normalen Befund ergeben.

Draper, Fanconi und *Gsell* haben bei einer großen Zahl von Untersuchungen die gleichen Beobachtungen gemacht. *Fanconi* gibt an, daß er selbst in diesem ersten Stadium nie meningeale Symptome sah; hingegen habe ihm ein sehr gut beobachtender Arzt zweimal angegeben, daß er ganz im Beginn neben den Kopfschmerzen einen leichten, rasch wieder vorübergehenden Meningismus nachweisen konnte. Wenn solche Beobachtungen gelegentlich einmal schon im 1. Stadium gemacht werden können, was nicht zu sehr überrascht, wenn man bedenkt, bei wie vielen Erkrankungen meningeale Symptome auftreten können (einer langen Reihe der verschiedensten infektiösen, toxisch-allergischen und durch mechanisch-physikalische Einflüsse bedingten Erkrankungen), so ist die Feststellung flüchtiger meningealer Symptome im 1. Stadium der Pm. sicher eine so seltene Ausnahme, daß sie praktisch nicht ins Gewicht fällt.

Wir glauben, noch kurz angeben zu müssen, aus welchen Gründen wir das Stadium I der Allgemeininfektion ohne Beteiligung des ZNS schon zur Pm. rechnen und es nicht wie *K. H. Schäfer* und viele andere als unspezifisches Krankheitsstadium ansehen, das nur als Wegbereiter tür die Pm.-Infektion wirke. *Gsell* und *Stahel* weisen besonders aus epidemiologischen Gründen auf

den engen Zusammenhang zwischen katarrhalischen Erkrankungen und Pm. hin. *Fanconi* hebt hervor, daß er in 51% seiner Pm.-Fälle einwandfrei eine doppelzipflige Fieberkurve, den Dromedartypus von *Draper*, habe nachweisen können. Der 1. Gipfel der Kurve entspricht dem Beginn des 1. Stadiums, der 2. Gipfel fällt ins 2. und evtl. auch ins 3. Stadium. Ein so hoher Prozentsatz hat mit zufälligem Zusammentreffen nichts mehr zu tun, und man kann sich daher *Fanconi* nur anschließen, wenn er den Dromedartypus als «charakteristisch und zur Krankheit gehörend» auffaßt. *Glanzmann* weist darauf hin, daß zweizipflige Fieberkurven auch bei andern Ultraviruskrankheiten, namentlich bei Pocken und Masern, vorkommen. Auch bei der Schweinehüterkrankheit werden solche Kurven beobachtet. Der diphasische Fieberverlauf ist daher ein Charakteristikum mehrerer Ultraviruskrankheiten, was als klinischer Beweis für die Spezifität der 1. Zacke bei der Pm. gelten kann. Schließlich fehlen auch eine ganze Reihe experimenteller Beweise nicht, durch die bereits im 1. Krankheitsstadium das Pm.-Virus aus Nasen-Rachen-Spülwasser durch den Affentest nachgewiesen werden konnte (*Paul, Salinger* und *Trask* u. a.). Damit entspricht das 1. Krankheitsstadium dem Anfange der Heine-Medinschen Krankheit.

Bei 101 Pm.-Fällen wurde die Lumbalpunktion ein bis mehrere Male durchgeführt. Es wurde, wenn immer möglich, ein vollständiger Liquorstatus ausgeführt. Dabei wurden untersucht:

Druck in mm Wasser: Anfangsdruck (A. D.) Enddruck (E. D.).
Abgelassene Liquormenge in ccm.
Queckenstedtsches Phänomen.
Transparenz.
Xanthochromie.
Zellzahl, Art der Zellen, Zahl der beigemengten Erythrozyten.
Reaktion nach Nonne und Pandy.
Gesamteiweiß.
Goldsolkurve.
Zucker in mg%.

In klinischer Hinsicht gruppieren sich die untersuchten Fälle folgendermaßen:

Tabelle 1

A. Meningitische Formen	31
B. Paretisch-paralytische Formen:	
1. Spinale Formen: monoplegisch	25
diplegisch (paraplegisch und hemiplegisch)	12
triplegisch	7
tetraplegisch	4
2. Landrysche Paralyse	10
3. Bulbär-pontine Formen	12

Im Folgenden werden unsere Liquorbefunde unter Berücksichtigung der Literatur angegeben.

Druck: In einer zusammenfassenden Arbeit gibt *Hottinger* als durchschnittliche Werte des Liquordruckes bei Pm. 100–150 mm Wasser, also normale Werte an. Demgegenüber berichten andere Autoren (*Morawitz, Bessau, Catel, Meuli, Gsell, Rehm* u. a.) über erhebliche bis starke Druckerhöhungen (bei *Morawitz* bis 270 mm, bei *Hadorn* bis 340 mm). *Gsell* findet «oft, aber bei weitem nicht stets, erhöhten Druck». *M. Reger* fand in 85% der Fälle Druckerhöhungen.

Bei unsern Fällen wurde der Druck in horizontaler Seitenlage gemessen, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß der Kopf horizontal lag. Resultate, die durch starkes Schreien (bei Kleinkindern) verfälscht wurden, sind in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Bei 82 Fällen konnte der Druck unmittelbar nach der Spitaleinweisung gemessen werden. Es ergaben sich folgende Werte:

Höchster gemessener Druck:	340 mm H_2O (meningitische Form)
Niedrigster gemessener Druck:	70 mm H_2O
Druck unter 150 mm:	in 36 Fällen
150–200 mm:	in 35 Fällen
über 200 mm:	in 11 Fällen.

Die Druckverhältnisse bei der *meningitischen Form* verdienen besonderes Interesse. Die Druckwerte betrugen hier in 14 Fällen 150 bis 200 mm und nur 2mal über 200 mm H_2O. Die übrigen Fälle mit Drucksteigerung über 200 mm gehörten andern Pm. Formen an. Es zeigt sich somit, daß nicht alle meningitischen Formen der Pm. mit besondern Druckerhöhungen einhergehen. In unserer Epidemie fanden sich Werte von 285 und 340 mm bei 2 Fällen von Landryscher Paralyse.

Ueber das *Verhältnis von Druck und Zellzahl* orientiert folgende Zusammenstellung:

Tabelle 2

Zellzahl (x/3) .	510	534	555	564	572*	604	610	624	625	634	645*	664	775	970
A. D.	140	120	180	285	180	130	115	200	170	200	105	150	180	185
Zellzahl (x/3) .	1312*	1810*	1888	1930*	2000*	2176*	10000							
A. D.	240	160	240	195	120	140	200							

(Fälle, die bei der ersten Punktion Zellzahlen von über 500/3 aufwiesen. Bei den mit * bezeichneten Fällen handelt es sich um meningitische.)

Man ersieht aus dieser Zusammenstellung, daß auch Fälle mit sehr hoher Pleozytose nicht mit einer stärkern Steigerung des Druckes einherzugehen brauchen. Dies ist auch bei den meningitischen Formen zu sehen. Dieser Befund ist von gewisser differentialdiagnostischer Bedeutung: bei relativ hoher Pleozytose spricht ein mäßig oder gar nicht erhöhter Druck *für* Poliomyelitis und gegen eine andere in Betracht kommende Meningitis, insbesondere gegen Meningitis tbc., wo der Druck schon frühzeitig 300 mm zu überschreiten pflegt.

Wenn man andererseits den Zellgehalt jener Fälle betrachtet, die einen erhöhten Druck aufweisen (200 mm und höher), so ergeben sich folgende Verhältnisse:

Tabelle 3

A. D. in mm H_2O	200	200	200	200	200	200	210	210	210	220
Zellzahl x/3 pro cmm . .	5	16	79	624	634	10000	60	188	418	670
A. D. in mm H_2O	230	235	240	240	285	340				
Zellzahl x/3 pro cmm . .	190	275	1312	1888	564	216				

In 16 Fällen mit stärkerer Drucksteigerung befindet sich die Zellzahl nur 4mal unter 100/3. In dieser Hinsicht besteht also eine gewisse Parallelität zwischen Druck und Zellzahl.

Transparenz, Xanthochromie, Queckenstedtsches Phänomen. In den meisten Fällen war der Liquor klar; bei über ca. 500/3 Zellen war er leicht bis deutlich getrübt (in 26% unserer Fälle).

Xanthochromie wurde nur einmal beobachtet. In 2 Fällen konnte auch das Auftreten eines Spinnwebegerinnsels, das früher für Meningitis tbc. als typisch galt, festgestellt werden.

Das Queckenstedtsche Phänomen war in allen Fällen positiv.

Zellgehalt. Die Literaturangaben über die Häufigkeit und Art der Pleozytose sind widersprechend. *Morawitz* fand stets Pleozytose, ebenso *Nötel* und *Meuli*. *R. Weber* und *E. Schmid* stellten in der Berner Epidemie von 1937 auch «fast durchwegs starke Zellvermehrung» fest. *M. Reger* fand bei 136 Patienten bis auf 2 Kinder stets Zellvermehrungen, *Brüning* nur bei 60%, *Gsell* bei knapp der Hälfte, *Baastrup* bei 67% der Fälle. Nach *Nissen* ist die Pleozytose im akuten Stadium oft nicht vorhanden. *Rehm* spricht von kritisch absinkender Polynukleose im febrilen Stadium. Auch *Alder* findet anfänglich vorwiegend Leukozyten, desgleichen *Nötel* und ebenso *Müller*. Nach zahlreichen andern Autoren zeigt das Punktat vorwiegend Lymphozyten (*Gsell*, *Meuli*, *Catel*, *Bessau*, *Kauders*). Nach *Nägeli* sind Leukozyten bei Pm. ausnahmsweise in höheren Prozentsätzen vorhanden, wenn die Zellzahl gegen 200/3 steigt. Einige Autoren äußern sich auch über die prognostische Bedeutung der Zellzahl: so gibt *Gsell* bei allen schweren Lähmungsformen Zellwerte von über 100/3 Zellen an. Nach *Sota* kommt es häufiger zu Lähmungen, wenn der Zellgehalt über 300/3 beträgt. *Nissen* hingegen fand bei paralytischen Fällen meistens unter 200/3 Zellen, bei solchen ohne Lähmung über 200/3.

In allen unsern Fällen wurde der Zellgehalt in der Fuchs-Rosenthalschen Zählkammer unmittelbar nach der Entnahme festgestellt. In 99 Fällen konnten die Zellen bei der ersten Punktion, sofort nach Spitaleinweisung, gezählt werden. Bei diesen Erstpunktionen verhielt sich der Zellgehalt wie folgt:

Tabelle 4

x/3 pro cmm	Anzahl der Fälle
bis 9/3	2
bis 100/3	27
bis 500/3	44
bis 1000/3	18
über 1000/3	8 (in 1 Fall 10000/3 Zellen; Diplegie mit stark meningitischen Symptomen und Koma)

Bei den 2 Fällen mit normalem Zellgehalt handelte es sich um Patienten mit leichten meningealen Symptomen. Auch bei wiederholter Punktion wurden normale Werte gefunden.

Die Verteilung des Zellgehaltes bei den einzelnen Krankheitsformen ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 5

Zellgehalt	*Zahl der Fälle mit.* mening. Verlauf	paret.-paralyt. Verlauf monopl.	polypl.	Landry'P.	bulbär-pontin.	Total
bis 9/3	2	—	—	—	—	2
bis 100/3	4	12	6	—	5	27
bis 500/3	15	11	7	7	4	44
bis 1000/3	5	2	6	3	2	18
über 1000/3	5	—	2	—	1	8
Total	31	25	21	10	12	99
		46				

Die Tabelle zeigt, daß die meningitischen Fälle am häufigsten Pleozytosen bis über 1000/3 Zellen aufweisen. Unter den paralytischen Formen bleiben die monoplegischen fast in der Hälfte der Fälle unter 100/3, zum Unterschied von den polyplegischen, die vorwiegend stärkere Pleozytosen zeigen. Die Fälle von Landryscher Paralyse haben alle stärkere Zellvermehrungen.

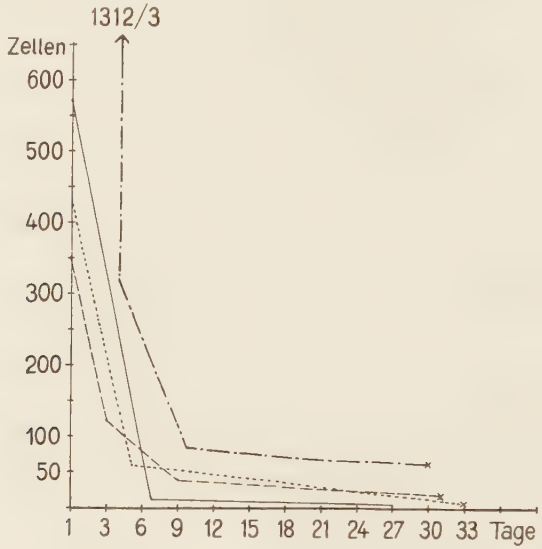
Ueber den *zeitlichen Verlauf* der Pleozytose orientiert die nachstehende graphische Darstellung.

Es handelt sich in der nachstehenden Darstellung um einige Fälle, die in kürzern Zeitabständen mehrere Male punktiert wurden. Alle Kurven zeigen ähnlichen Verlauf: steilen Abfall des Zellgehaltes in den ersten Tagen, ganz allmähliches Absinken in den folgenden Wochen. Pleozytosen leichten Grades wurden noch während längerer Zeit beobachtet: von 62 in der 4. und 5. Woche (nach der Erstpunktion!) wieder kontrollierten Fällen zeigten 31 noch einen Zellgehalt von über 9/3 Zellen; 11 von diesen 31 überstiegen 20/3 Zellen. (In einem Fall von Paraplegie der Beine bestand in der 5. Woche nach Spitaleintritt noch eine Zellvermehrung von 170/3, in der 7. Woche noch von 90/3 Zellen.)

Bei den paralytischen Formen dauerte die Pleozytose im allgemeinen *nicht* länger als bei den meningitischen.

Tabelle 6

Horizontale Achse: Tag der 1. Punktion.
Vertikale Achse: Zellgehalt.
– – – – – – – – – – Fall Th. W.
—— — — — – Fall Y. M.
–.–.–.–.–.–.–.– Fall A. Sch.
. . . . . Fall J. F.



Differenzierung der Zellen. In allen Fällen wurde in der Zählkammer auch die Differenzierung der Zellen vorgenommen. Diese Art der Differenzierung ist sofort nach der Punktion zuverlässig. Von 99 Fällen zeigten bei der 1. Punktion 74 eine vorwiegend leukozytäre Pleozytose. Von den 31 meningitischen Formen wiesen 28 vorwiegend Leukozyten im Punktat auf. Von 17 frühzeitig mit Paresen oder Paralysen eingewiesenen Patienten hatten 15 eine leukozytäre Pleozytose. Aber auch bei 22 Fällen, die eine Woche und später nach dem Auftreten von Lähmungserscheinungen eingewiesen wurden, zeigte sich nur bei 4 eine vorwiegend aus Lymphozyten bestehende Zellvermehrung.

In unserm Material bilden also polynukleäre Pleozytosen bei der Erstpunktion fast die Regel und es scheint, daß dieses Vorwiegen der Leukozyten auch noch einige Zeit nach Beginn des paralytischen Stadiums anhält. Bei einigen Fällen konnten wir sogar beobachten, daß trotz raschem («kritischem») Absinken der absoluten Zellzahl die Leukozyten auch bei spätern Punktionen noch dominierten. Hierfür einige Beispiele paretisch-paralytischer Fälle:

Tabelle 7

Fall	Tage n. Beginn neurol. Sympt.	Zellzahl	Davon sind
Sch. F.	8	182	182 N
	11	90	87 N
	48	11	8 L
F. St.	10	634	632 N
	38	53	43 N
	45	36	28 L
Sch. M.	5	1312	1312 N
	10	314	314 N
	15	77	74 N
	35	73	65 L
	52	43	38 L
Th. W.	6	365	365 N
	9	123	123 N
	15	45	43 N
	38	28	18 L

N = Neutrophile; L = Lymphozyten.

Eiweiß. a) Die *Eiweißreaktionen* (Pandy und Nonne) sind nach den Literaturangaben bei Pm. im allgemeinen schwach positiv. Quantitative Angaben finden sich bei *Glanzmann* und *Groß:* 50–80 mg%, ferner bei *Rehm:* 40–60 mg%. *Gsell* wies eine Eiweißerhöhung bei knapp der Hälfte, *M. Reger* bei 57%, *Hadorn* bei allen Fällen nach. In mehreren Angaben wird über ein spätes Ansteigen des Eiweißgehaltes berichtet, so bei *Gsell*, *Fanconi*, *Catel*, *Kauders*, *Nissen*, *Sota* und *Mitchell.* Nach *Nissen* stehen Eiweiß und Zellzahl oft in umgekehrtem Verhältnis. *Kauders* hat lange anhaltende Eiweißvermehrungen (bis 20 Wochen) beobachtet.

Bei allen unsern Patienten wurden die Reaktionen nach Nonne und Pandy und die quantitative Eiweißbestimmung zuerst nach Stolnikoff und später nach Kafka ausgeführt. Die Pandyreaktion fiel bei der ersten Punktion in 101 Fällen 71mal, die Reaktion nach Nonne (Phase 1) 33mal positiv aus.

b) Das *Gesamteiweiß*, das normalerweise 10–30 mg% beträgt, wurde in 97 Fällen ein bis mehrere Male bestimmt. Bei der ersten Punktion war der Eiweißgehalt bei 57 Patienten normal, bei 40 mehr oder weniger stark vermehrt. Bei spätern Punktionen war er nur noch bei 49 Fällen normal. Von 31 meningitischen Fällen zeigten 7, von 66 paralytischen 33 erhöhten Eiweißgehalt. Die Fälle von Landryscher Paralyse (insgesamt 10) wiesen 5mal normalen oder unbedeutend erhöhten Eiweißgehalt auf. Ein besonders hoher Eiweißgehalt war bei tödlichen Fällen nicht zu finden. Wir erhielten folgende Werte: 7, 10, 25, 25, 33, 50, 60, 67, 167.

Bei absinkender Zellzahl stieg der Eiweißgehalt in 23 Fällen und blieb in 12 Fällen konstant. Die Dissoziation zwischen Eiweiß- und Zellgehalt war in verschiedenen Fällen recht deutlich, z. B. bei Fall F. St., Monoplegie:

Tabelle 8

Krankheitstag	Zellzahl	Eiweißgehalt
10.	634/3	33 mg%
38.	53/3	133 mg%
45.	36/3	156 mg%

In einem entsprechenden Fall A. B. von Paraplegie dagegen konnte diese Dissoziation nicht festgestellt werden.

Tabelle 9

Krankheitstag	Zellzahl	Eiweißgehalt
11.	624/3	50 mg%
49.	170/3	33 mg%
64.	90/3	25 mg%

In 8 Fällen betrug der Eiweißgehalt 100 und mehr mg%. Sie verteilen sich klinisch folgendermaßen:

Tabelle 10

100 mg%	meningitischer Fall
100 mg%	monoplegischer Fall
100 mg%	polyplegischer Fall
100 mg%	polyplegischer Fall
133 mg%	polyplegischer Fall
150 mg%	zerebellar-ataktischer Fall
150 mg%	monoplegischer Fall
167 mg%	Landry'scher Fall

c) *Kolloidkurven.* In der Literatur wird als häufigste Veränderung der Mastix- und Goldsolkurve bei Pm. eine Zacke links (sogenannte Lueszacke) angegeben. Nach *Pette, Rehm* u. a. tritt in spätern Stadien eine Rechtsverschiebung der Zacke auf. *Pette* findet im meningealen Vorstadium entweder keine oder doch nur sehr geringe Ausfälle der Reaktionen, was bei Frühdiagnosen zu berücksichtigen sei. *Mayer* betont den hohen Wert der Linkszacke für die Frühdiagnose. *Friedmann* bezeichnet die Linkskurve im Mastix als charakteristisch und hat sie in allen seinen Fällen beobachtet. *Gsell* gibt in 100% seiner Fälle vom 3.-7. Tag eine meist mittelständige Goldsolkurve an. *Fanconi* findet in 84% seiner Fälle eine positive Reaktion.

Im pathologischen Institut des Kantonsspitals Luzern wurde die Goldsolreaktion bei 96 Fällen ein bis mehrere Male ausgeführt und von uns folgendermaßen bewertet: Ausfälle bis rotviolett: normal; bis violett: Grenzwerte; unter violett: pathologisch.

Tabelle 11

Nach diesem Schema ergab unser Material:	
8	völlig normale Kurven
13	Grenzfälle
75	pathologische Kurven.

Bei den pathologischen Kurven leichtern Grades handelt es sich vorwiegend um links- oder leicht mittelständige. Mit zunehmender Vertiefung der Kurve in spätern Stadien zeigt sich in einem Teil der Fälle eine Verbreiterung

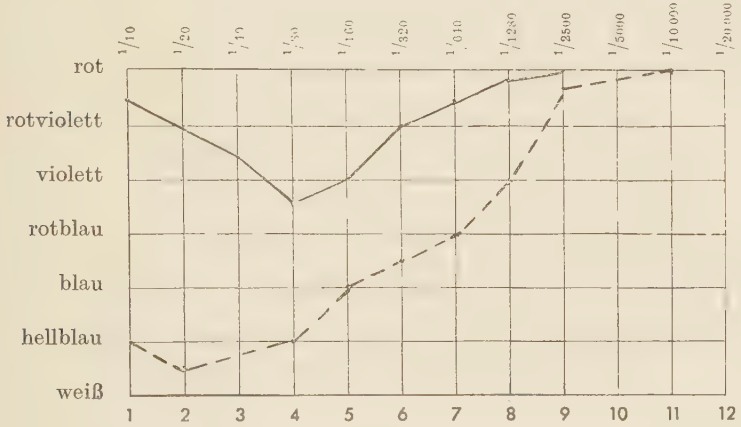
nach rechts, bis zu tiefen mittelständigen Kurven. Aber auch paralyseähnliche Kurven kommen vor.

In Analogie zu der früher erwähnten Dissoziation von Pleozytose und Eiweißgehalt wurde auch bei den Kolloidkurven in einem Teil der Fälle bei absinkender Zellzahl eine Vertiefung der Kurven beobachtet, wie z. B.:

Tabelle 12

Fall L. J., 1896.	———————	24. 10. 37	2176/3 Zellen
	- - - - - - - - - -	18. 11. 37	48/3 Zellen

Goldsol-Reaktion

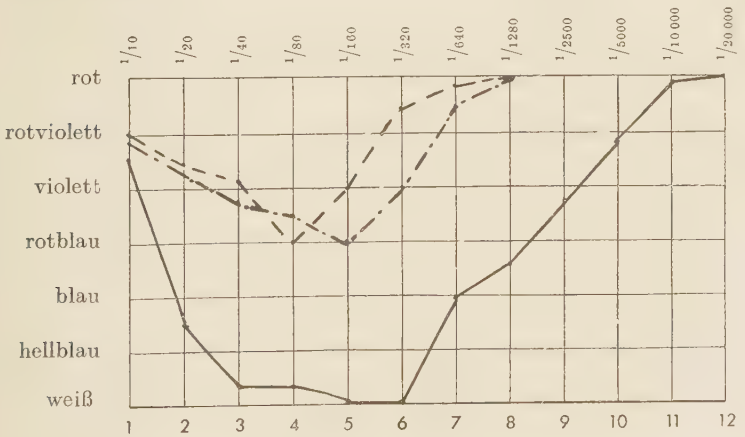


Aber andererseits ergaben sich auch folgende Bilder:

Tabelle 13

Fall Sch. M., 1908	———————	25. 7. 37	1312/3 Zellen
	- - - - - - - - - -	24. 8. 37	73/3 Zellen
	-.-.-.-.-.-.-.-.-	10. 9. 37	42/3 Zellen

Goldsol-Reaktion



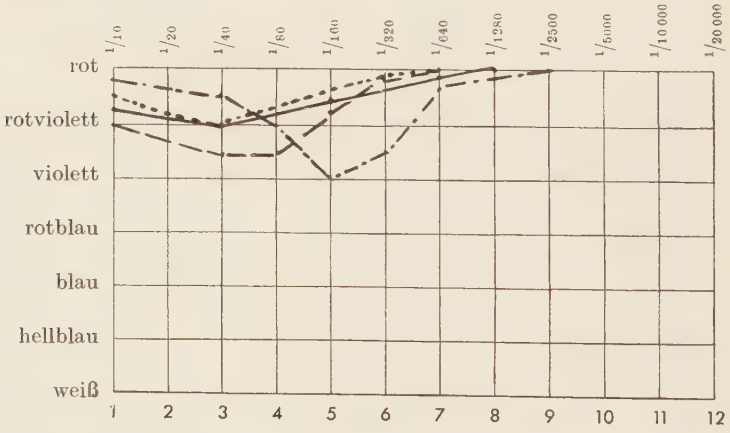
Wir glauben, daß der Kolloidkurve bei der Diagnose der Pm. eine wohl sehr wichtige, aber nicht so entscheidende Rolle zukommt, wie es z. B. *Gsell* annimmt. Zweifellos leistet die Goldsolreaktion gerade in den seltenen Fällen mangelnder Pleozytose Gutes. Auch in den 2 Fällen mit dauernd normaler Zellzahl, wie sie hier in der beschriebenen Epidemie vorkamen, gestattete vor allem der positive Ausfall der Reaktion die sichere Diagnose. Wenn wir aber andererseits unsere Fälle mit dauernd negativer Goldsol-Reaktion in bezug auf die Zellzahl überprüfen, so sehen wir, daß gerade diese Fälle meist schon bei der Erstpunktion alle eindeutige Pleozytosen zeigten, die uns eine sichere Diagnose ohne weiteres erlaubten.

Besonders schön kommt der bevorzugte diagnostische Wert der Pleozytose in folgendem Fall zum Ausdruck:

Tabelle 14

Fall G. C., 1914	———————— 27. 9. 37	5/3 Zellen
	– – – – – – – – – – 1. 10. 37	1810/3 Zellen
	–.–.–.–.–.–.–.–.– 26. 10. 37	42/3 Zellen
	. . . . . 12. 11. 37	3/3 Zellen

Goldsol-Reaktion



Zucker. Die meisten Untersucher haben normale oder leicht erhöhte Zukkerwerte gefunden. In der Uebersichtsarbeit von *Hottinger* betragen die Werte 50–80 mg%. Nach *Gsell* kommen oft beträchtlich gesenkte Werte vor. Nach *Häßler* und *Morawitz* bestehen hohe Liquorzuckerwerte in prognostisch ungünstigen Fällen. *Morawitz* fand Werte bis 210 mg%. Auch *Fanconi* sah hohe Zuckerwerte bei vorwiegend mittelschweren und schweren Formen. *Laszlo* beobachtete bei der epidemischen Meningitis serosa auch bei wiederholten Punktionen nie ein Abnehmen des Zuckers. Er fand folgende Werte: 54, 56, 66, 68, 73, 89 mg%. Diese Angaben dürften nach Ansicht des Autors wohl auch auf die Pm. Anwendung finden, da «die Absonderung der epi-

demischen Meningitis serosa von der Meningitis serosa mit sogenannter influenzaartiger poliomyelitischer Aetiologie illusorisch sei».

Bei unsern Untersuchungen wurde der Liquorzucker in allen Fällen ein bis mehrere Male nach der genauen Methode von Hagedorn-Jensen bestimmt (Normalwerte 45–75 mg%). Unsere Werte waren in 79% der Fälle normal, in 16 %leicht erhöht und nur in 5% leicht vermindert. Tiefster Wert 31 mg% (Landrysche Paralyse).

Besonderes Interesse verdienen die meningitischen Fälle mit hohen Zellvermehrungen, bei denen am ehesten eine Abnahme des Liquorzuckers zu erwarten wäre:

Tabelle 15

Zellgehalt	Zuckergehalt
1312/3	46 mg%
1810/3	64 mg%
1920/3	53 mg%
2000/3	57 mg%
2176/3	51 mg%

Bei diesen Fällen haben wir wie *Laszlo*, auch bei wiederholten Punktionen, nie ein deutliches Absinken, wie dies z. B. für Meningitis tbc. so typisch ist, feststellen können. Hieraus ergibt sich der differentialdiagnostische Wert der Liquorzuckerbestimmungen, besonders für die meningitischen Fälle. Da die Höhe des Liquorzuckers nach einigen Autoren (*Morawitz*, *Häßler*) auch prognostische Bedeutung haben soll, seien hier die Werte unserer Fälle mit Landryscher Paralyse angegeben: 31, 55, 62, 64, 65, 73, 74, 80, 83. Wir konnten also nicht feststellen, daß diese prognostisch ungünstigsten Fälle besonders hohe Zuckerwerte aufweisen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Liquorbefunde des Stadiums II und III der Heine-Medinschen Krankheit nach der Invasion des Virus in das ZNS berücksichtigt und die einzelnen Veränderungen prozentual verglichen.

Das 1. Stadium der Allgemeininfektion vor Einbruch des Virus in das ZNS läßt sich klinisch durch das Fehlen neurologischer Symptome von den beiden spätern Stadien abtrennen. In ihm ist der Liquorbefund stets normal. Viele Erkrankte kommen bereits in diesem 1. Stadium zur Ausheilung; da diese «reinen Abortivfälle» nach Ort und Epidemie sehr verschieden häufig auftreten und in ihrer Mehrzahl überhaupt nicht diagnostiziert werden, sind von vergleichenden Liquoruntersuchungen nur dann übereinstimmendere Resultate zu erwarten, wenn die liquornegativen Fälle des 1. Krankheitsstadiums nicht mehr berücksichtigt werden.

101 Patienten, die in den letzten Jahren im Stadium II und III der Heine-Medinschen Krankheit auf unsere Infektionsabteilung eingewiesen wurden, sind ein bis mehrere Male lumbalpunktiert worden. Jedesmal wurde eine möglichst vollständige Liquoruntersuchung durchgeführt.

Der *Liquordruck* ist in 44% unserer Fälle normal (70–150 mm Wasser), in 43% leicht erhöht (150–200 mm Wasser) und nur in 13% stärker erhöht (über 200 mm Wasser). Der höchste Wert beträgt 340 mm. Es besteht kein durchgehender Parallelismus zwischen Druck und Zellzahl; hingegen zeigen die stärkern Druckerhöhungen fast immer auch höhere Zellvermehrungen. Unter 31 meningitischen Fällen war der Druck nur 2mal stärker erhöht (über 200 mm Wasser).

Das *Queckenstedtsche Phänomen* ist bei allen Fällen positiv.

Das *Aussehen* des Liquors ist in der Mehrzahl der Fälle wasserklar und farblos. Bei einem Zellgehalt von ca. 400 500/3 Zellen pro mm^3 wird beim Vergleich mit klarem Wasser gegen eine dunkle Unterlage eine *leichte Trübung* sichtbar. Dies trifft bei unserm Material in 26% der Fälle zu. In 2 Fällen konnte eine deutliche *Spinngewebsbildung* und nur in einem Falle *Xanthochromie* beobachtet werden.

Der *Zellgehalt* des Liquors ist bei 99 untersuchten Patienten nur in 2 meningitischen Fällen auch bei wiederholten Kontrollen normal. Bei den übrigen, also in *ca. 98%*, ist er erhöht. Werte von über 1000/3 Zellen kommen vorwiegend bei den *meningitischen Formen* vor. Unter den Fällen mit paralytischem Verlaufe weisen die *polyplegischen Formen meist höhere Zellzahlen* auf als die monoplegischen. Ein Parallelismus zwischen der *Schwere der Erkrankung und der Zellzahl* läßt sich nicht nachweisen. So beobachteten wir 6 Todesfälle mit nur leichten Zellerhöhungen (bis 100/3), 5 Todesfälle bis 500/3, 2 bis 1000/3 Zellen. Der höchste Wert betrug 10000/3 bei einer Diplegie mit stark meningitischen Symptomen und Koma.

Bei Einbruch des Pm.-Virus in das ZNS scheint die Zellzahl des Liquors rasch auf maximale Werte anzusteigen, sodaß die *Erstpunktionen* in der Regel die *stärkste Pleozytose* ergeben. Innerhalb weniger Tage *fällt* dann sowohl beim meningitischen wie paralytischen Verlaufe die Zellzahl *rasch ab*, um während ein bis mehreren Wochen langsam zur Norm zurückzukehren. Bei den *paralytischen* Fällen dauerte die *Pleozytose* im allgemeinen *nicht länger als bei den meningitischen*. Es gibt Fälle, die bei *schon vorhandenen meningealen Symptomen noch normale Zellzahlen* aufweisen und erst bei spätern Punktionen Pleozytosen zeigen (1 Fall zuerst 3/3, nach 4 Tagen 1660/3 Zellen). Wir konnten aber nur einzelne solche Beobachtungen machen.

Ist die Pleozytose bei wiederholten Kontrollpunktionen solcher Fälle nur eine leichte, so wird die Beurteilung durch die *Möglichkeit eines Punktionsreizes* erschwert. (Versuche von Kontrollpunktionen ergaben bei Intervallen von 1–2 3 Tagen normale Zellzahlen bis leichte Steigerungen gegen 50/3 Zellen.) Durch Verwenden möglichst dünner Nadeln kann ein solcher Reiz aber auf ein Minimum reduziert und die Lumbalpunktion wirklich zu einem so harmlosen Eingriff werden, daß sie in allen auf Pm. verdächtigen und

klinisch wahrscheinlichen Pm.-Fällen auch als Serienuntersuchung indiziert gelten darf.

Die Differenzierung der Liquorzellen in Mononukleäre und Polynukleäre ergab bei der *Erstpunktion* in 74 von 99 Fällen ein *Ueberwiegen der Polynukleären*. Dieses *Ueberwiegen der Polynukleären überdauert* meistens den *raschen Abfall der Liquorzellen* während der 1. Woche und macht erst nach 2–3–4 Wochen einer Mononukleose Platz (s. Tabelle Nr. 7). Das anfängliche *Ueberwiegen der Polynukleären* verteilt sich *gleichmäßig* auf die *verschiedenen Krankheitsformen*.

Die Eiweißvermehrung. a) Von den *qualitativen Eiweißreaktionen* fiel die *Pandyreaktion* bei der Erstpunktion in 101 Fällen 71mal, die *Nonnesche* (*Phase 1*) *Reaktion* 33mal positiv aus.

b) Das *Gesamteiweiß* (G. E.) ist bei unsern Erstpunktionen nur in 42% aller Fälle erhöht. Durch spätere Punktionen steigt diese Zahl auf 50%. Die G. E.-Erhöhung liegt meistens zwischen 50–80 mg%. In 23% aller Fälle ist durch *Kontrollpunktionen ein weiteres Ansteigen des Eiweißgehaltes* zu beobachten während zu gleicher Zeit die *Pleozytose abnimmt*. Die anfängliche zytoalbuminische Dissoziation geht somit allmählich in eine albuminozytologische über. Von den paralytischen Fällen zeigten 50% eine Vermehrung des G. E., während unter den meningitischen Formen nur 22% eine Erhöhung aufwiesen. Bei den Fällen mit tödlichem Ausgang war der Eiweißgehalt nur in der Hälfte der Fälle erhöht. Höchster Wert dabei 167 mg%.

Der G. E.-Vermehrung kommt nach unsern Beobachtungen keine prognostische Bedeutung zu.

c) Die *Goldsolreaktion* fiel bei öfters wiederholten Kontrolluntersuchungen in 78% unserer Fälle sicher *positiv* aus. In 14% handelte es sich um Reaktionen im Grenzgebiete zwischen rotviolett und violett. In 8% aller Fälle blieb die Reaktion dauernd normal. Die positiven Kurven zeigten meist eine leichte Links- oder eine leichte mittelständige Zacke. Nur ausnahmsweise reichten die Kurven bis ins Hellblaue und soger ins Weiße hinab und nahmen dann die Form des Paralysetypus an. Bei den ersten Kontrollpunktionen vertieften sich in 1/5 der Goldsol-positiven Fälle die Zacken und rückten oder verbreiterten sich nach rechts hin, um dann nach einigen Wochen bis Monaten wieder zur Norm zurückzukehren. (Ein Teil dieser Fälle zeigte bei anfänglicher Pleozytose noch eine normale Goldsolreaktion, um später in eine Dissoziation im umgekehrten Sinne überzugehen.) In 4/5 unserer Goldsol-positiven Fälle war aber die Kurve schon bei der 1. Punktion maximal tief und bildete sich während der nächsten Kontrollpunktionen bereits wieder zurück.

Wenn auch die tiefsten Kurven bei vorwiegend schweren Fällen zu beobachten sind, lassen sich die Goldsolreaktionen prognostisch doch nur mit großer Reserve verwenden, da wir Todesfälle mit nur leicht positiven und solche mit normalen Kurven beobachten konnten.

Der *Liquorzucker* ergab in 79% der Fälle Normalwerte (45–75 mg%), in 16% war er leicht erhöht und nur in 5% leicht vermindert. Tiefster Wert 31 mg% in einem tödlich endenden Falle von Landryscher Paralyse.

Daß erhöhte Liquorzuckerwerte prognostisch ungünstig sein sollen, trifft in unserm Material unter 9 Todesfällen nur 2mal zu (80 und 83 mg%).

Die *Seltenheit der Liquorzuckerverminderung* ist für die Differentialdiagnose gegenüber andern Meningitiden, namentlich der tuberkulösen Meningitis, sehr wertvoll.

Als *wesentlichstes Ergebnis* der Liquoruntersuchungen bei Pm. ist die Bedeutung der *Liquor-Reihenuntersuchung* hervorzuheben. Wenn eine einzige vollständige Liquoruntersuchung differentialdiagnostisch oft noch vieldeutig sein kann, geben vollständige Liquorreihenuntersuchungen meist viel bessere diagnostische Hinweise; bei einer tuberkulösen Meningitis steigt z. B. der Liquordruck immer mehr an, und der Zuckergehalt fällt mit der Zeit gewöhnlich auf so niedrige Werte ab, wie sie bei Pm. nicht vorkommen.

Es gibt keine Untersuchungsart des Liquors, auch bei wiederholten Punktionen, 100% positive Resultate. Weder die Pleozytose, noch die Vermehrung des G. E. und die Vertiefung der Goldsolkurve (um nur die wichtigsten Liquorveränderungen zu nennen) sind in allen Fällen von Pm. mit Beteiligung des ZNS vorhanden; hingegen werden bei *Serienuntersuchungen meistens einige, wenigstens aber eine Reaktion positiv* und erlauben uns, zusammen mit dem klinischen Befunde, die Diagnose zu stellen. Was nur die Tatsache einer positiven Reaktion allein schon bedeutet, weiß jeder, der häufig meningitische Krankheitsbilder abzuklären hat. Bei allen unsern Pm. mit Krankheitserscheinungen von Seiten des ZNS haben wir bei Serienuntersuchungen des Liquors nie wenigstens eine positive Reaktion vermißt. Es muß aber bei jeder Lumbalpunktion, auch bei den Kontrollen, stets ein vollkommener Liquorstatus gemacht werden; dann werden die Fälle von Pm. im Stadium II und III von Gordon, nach Invasion des Virus in das ZNS, mit völlig negativem Liquorbefund wahrscheinlich sehr selten werden. Bei Umgebungsuntersuchungen werden selbst Fälle, die subklinisch verlaufen, als «nur liquorpositive Pm.» erfaßt werden können.

«Einen für Pm. spezifischen Liquorbefund kennen wir nicht», schreibt *Demme*. Dieser Auffassung können wir uns vollkommen anschließen.

Ein positiver Liquorbefund ist aber schon sehr *richtunggebend* und laubt uns, *zusammen mit der Anamnese und dem übrigen klinischen Befunde*, wenn auch manchmal erst nach längerer Beobachtung, die Diagnose Heine-Medinsche Krankheit schon im meningitischen Stadium zu stellen. Auch für die Lähmungsformen ist uns ein positiver Liquorbefund differentialdiagnostisch sehr wertvoll.

Alder, A.: Schweiz. med. Wschr. **45,** 1068 (1937). – *Baastrup:* Acta med. scand. **85,** (1935). – *Bamatter:* Arch. Kinderhlk. **101,** 193 (1934). – *Catel:* Med. Klin. **14,** 437 (1935). – *Demme, H.:* Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis,

München, Lehmann-Verlag 1935. – *Draper:* J. amer. med. Assoc. **97,** 1139 (1931); Amer. J. med. Sci. **184** (1932). – *Fanconi, G.:* Erg. inn. Med. **57,** 399 (1939). – *Frey, W.:* Epidem. Kinderlähmung, Bern, Haupt, 1938. – *Friedmann:* Z. ärztl. Fortbild. **1933,** 30. – *Glanzmann:* s. Frey W., S. 91. – *Gordon:* J. amer. med. Assoc. **99,** 1043 (1932). – *Groß* und *Glanzmann:* Schweiz. med. Wschr. **39,** 961 (1933). – *Gsell:* Schweiz. med. Wschr. **23,** 509 (1937); Abortive Poliomyelitis, G. Thieme, Leipzig 1938. – *Hadorn, W.:* s. Frey, W., S. 57; Praxis, Schweiz. Rundsch. f. Med. **4,** 49 (1939). – *Hottinger:* Klin. Wschr. **1933,** 329. – *Kauders:* Wien. klin. Wschr. **1937,** 303. – *Laszlo:* Jb. Kinderhk. 148. – *Mayer:* Wien. klin. Wschr. **1934,** 141 und 1477. – *Meuli:* Schweiz. med. Wschr. **1936,** 565. – *Morawitz, P.:* Handb. d. inn. Med. **1,** 623, J. Springer (1934). – *Müller, H. R.:* Dtsch. med. Wschr. **31,** 1249 (1936). – *Nägeli:* Differentialdiagnose i. d. inn. Med., G. Thieme, Leipzig 1937. – *Nissen:* Acta med. scand. **18** (1935); Ugeskr. Laeg. **1935,** 371. – *Noetel:* Med. Klin. **34,** 1098 (1935). – *Paul, Salinger* und *Trask:* Amer. J. Hyg. **1933,** 587, 601; J. exper. Med. (Am.) **61,** 447 (1935). – *Paul* und *Trask:* J. amer. med. Assoc. **98** (1932) 2262; J. exper. Med. (Am.) **56,** 319 (1932). – *Pette:* Handb. d. Neurologie, Bd.: Infektionen, 102. – *Peyer, H.:* Dtsch. med. Wschr. **1933,** 1325. – *Reger, Max:* Wien. med. Wschr. **1939,** 2, 1129 und 1154. – *Rehm:* Klin. Wschr. **1934,** 1, 173. – *Schäfer, K. H.:* Die übertragbare Kinderlähmung mit besonderer Berücksichtigung der Kölner Epidemie 1938, S. 122. Herausgegeben von Hans Kleinschmidt. Leipzig, S. Hirzel 1939. – *Sota* und *Mitchell:* J. pediatr. (Am.) **6,** 343 (1935). – *Stahel:* Schweiz. med. Wschr. **4,** 86 (1938). – *Stiefler:* Wien. klin. Wschr. **1933,** 1577. – *Török:* Med. Klin. **1934,** 33. – *Weber, R.* und *Schmid, Edm.:* Schweiz. med. Wschr. **48,** 1289 (1938). – *Wickman:* Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit. Berlin 1907; Jb. Kinderhk. **1908,** 182. – *Wieland:* Schweiz. med. Wschr. **1934,** 1066 und **1937,** 1105.